

**KEPADATAN LIMFOSIT DAN MAKROFAG BERDASARKAN
KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI OSTEOSARKOMA
DI RSUP DR.MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:
Ashifa Maulidya Shibly
04011381419194

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2018

HALAMAN PENGESAHAN

**KEPADATAN LIMFOSIT DAN MAKROFAG BERDASARKAN
KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI OSTEOSARKOMA
DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

Oleh:
Ashifa Maulidya Shibly
04011381419194

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

Palembang, 11 Januari 2018

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

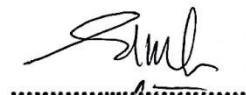
Pembimbing I
dr. Krisna Murti, Sp.PA. M.Biotech. Ph.D
NIP. 196312101991032002



Pembimbing II
Drs. Joko Marwoto, M.Sc.
NIP. 195703241984031001



Penguji I
dr. Citra Dewi, Sp.PA
NIP. 198012052010122001



Penguji II
dr. Mutiara Budi Azhar, SU, M.Med.Sc.
NIP.195201071983031001



Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter



dr.Susilawati, M.Kes.
NIP. 197802272010122001



Dr. dr. Radiyah Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes.
NIP. 197207172008012007

HALAMAN PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister dan/atau doktor~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 11 Januari 2018

Yang membuat pernyataan

(Ashifa Maulidya Shibly)

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Ashifa Maulidya Shibly
NIM : 04011381419194
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

KEPADATAN LIMFOSIT DAN MAKROFAG BERDASARKAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI OSTEOSARKOMA DI RSUP DR MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di: Palembang
Pada tanggal: 11 Januari 2018

Yang Menyatakan,

Ashifa Maulidya Shibly

KEPADATAN LIMFOSIT DAN MAKROFAG BERDASARKAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI OSTEOSARKOMA DI RSUP DR.MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Ashifa Maulidya Shibly. Desember 2017. 116 halaman
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

ABSTRAK

Latar Belakang: Osteosarkoma merupakan tumor ganas tulang primer yang paling sering ditemukan pada tulang. Metastasis pada osteosarkoma merupakan penyebab utama kegagalan pengobatan, kematian dan angka harapan hidup yang semakin menurun. Saat ini, semakin banyak bukti menunjukkan bahwa lingkungan mikroinflamasi tumor berkaitan erat dengan patogenesis metastasis pada osteosarkoma, terutama infiltrasi limfosit dan makrofag. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui tingkat kepadatan infiltrasi limfosit dan makrofag pada lingkungan mikro tumor berdasarkan karakteristik klinikopatologi osteosarkoma di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode: Sebanyak 16 preparat Hematoksilin-Eosin yang terdiagnosis sebagai osteosarkoma diamati menggunakan mikroskop. Jumlah infiltrasi limfosit dan makrofag merupakan nilai rerata dari total limfosit dan makrofag yang dihitung pada 5 area tumor dengan kepadatan tinggi. Nilai median dari rerata seluruh sampel digunakan sebagai titik *cut-off* untuk mengkategorikan limfosit dan makrofag menjadi kepadatan tinggi atau rendah. Data dianalisis menggunakan *cross-tabulation* dan *Fisher's exact test*.

Hasil: Sebagian besar pasien osteosarkoma adalah pria (68,8%), berusia <40 tahun (87,5%), memiliki subtipe osteosarkoma konvensional (68,8%), dan memiliki jumlah mitosis yang tinggi (56,3%). Mayoritas kepadatan limfosit dan makrofag tinggi didapatkan pada pasien pria, berusia <40 tahun, dan osteosarkoma subtipe konvensional. Kepadatan limfosit tinggi ditemukan lebih banyak pada osteosarkoma dengan jumlah mitosis rendah. Sementara itu, kepadatan makrofag tinggi secara signifikan ditemukan lebih banyak pada osteosarkoma dengan jumlah mitosis tinggi ($p=0,020$).

Kesimpulan: Kepadatan limfosit dan makrofag terdistribusi hampir sama pada semua karakteristik klinikopatologi pasien osteosarkoma kecuali pada jumlah mitosis. Terdapat hubungan yang signifikan antara kepadatan makrofag tinggi dan jumlah mitosis tinggi.

Kata Kunci: Osteosarkoma, Kepadatan limfosit, Kepadatan makrofag, Karakteristik klinikopatologi.

**LYMPHOCYTES AND MACROPHAGES DENSITY BASED ON
CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES OF OSTEOSARCOMA
IN RSUP DR.MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

Ashifa Maulidya Shibly. December 2017. 116 pages
Faculty of Medicine Sriwijaya University

ABSTRACT

Introduction: Osteosarcoma is the most common primary high-grade sarcoma of the skeleton. Metastasis in osteosarcoma is the major cause of treatment failure, death, and decreasing survival rate. Recent studies proved that tumor microenvironment is closely related to the pathogenesis of metastasis in osteosarcoma, particularly lymphocyte and macrophage infiltration. The aim of this study is to evaluate the lymphocytes and macrophages density based on clinicopathological features of osteosarcoma in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Method: A total of 16 Hematoxylin-Eosin (HE) stained slides diagnosed as osteosarcoma were observed under the microscope. The number of infiltrating lymphocytes and macrophages was counted on a 5 high tumor density area then averaged. The median value of these averages was set as a cut-off point to categorized lymphocyte and macrophage density from each sample as a low or high. The data analyzed using cross tabulation and Fisher's exact test.

Results: The majority of osteosarcoma patients are male (68,8%), younger than 40 years of age (87,5%), has a conventional osteosarcoma subtype (68,8%), and has a high number of mitosis (56,3%). Most of the high density lymphocytes and high density macrophages are found in young male patients (<40 years) and in conventional osteosarcoma subtypes. High density lymphocytes was higher in osteosarcoma with low mitosis number. Meanwhile, high density macrophages found significantly higher in osteosarcoma with high mitosis number ($p=0,020$).

Conclusion: Lymphocyte and macrophage densities are distributed almost equally in all osteosarcoma clinicopathological features except in the number of mitosis. Higher macrophage density in osteosarcoma is significantly associated with high number of mitosis.

Keyword: *Osteosarcoma, Lymphocyte density, Macrophage density, Clinicopathological features.*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Allah SWT. yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga karya tulis yang berjudul “**Kepadatan Limfosit dan Makrofag berdasarkan Karakteristik Klinikopatologi Osteosarkoma di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang**” dapat diselesaikan dengan baik. Karya tulis ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada Program Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Penulis ingin mengucapkan terima kasih dan memberikan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada dr. Krisna Murti, M.Biotech, Sp.PA, PhD dan Drs. Joko Marwoto, M.Sc. atas ilmu, bimbingan, bantuan, dan motivasi yang telah diberikan kepada penulis sehingga penyusunan laporan akhir skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Terima kasih kepada dr. Citra Dewi, Sp.PA sebagai penguji proposal dan penguji skripsi, serta dr. Mutiara Budi Azhar, SU, M.Med.Sc. sebagai ketua blok, penguji proposal, penguji skripsi dan penguji etik yang telah memberikan masukan dalam penulisan dan penyusunan karya tulis ini. Terakhir, penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada kedua orang tua dan kakak tercinta, keluarga, serta sahabat yang terus memberikan semangat dan dukungan kepada penulis sampai dengan saat ini. Semoga Allah SWT membalas kebaikan bapak dan ibu dosen, keluarga, dan rekan-rekan yang memberikan bantuan kepada saya dalam pembuatan skripsi ini.

Saya menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam skripsi ini, oleh karena itu, saya menerima semua saran dan kritik yang membangun dalam penyempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat berguna bagi kita semua. Akhir kata, saya ucapkan terima kasih.

Palembang, 11 Januari 2018

Ashifa Maulidya Shibly

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	3
1.3 Tujuan penelitian	3
1.4.1 Tujuan umum.....	3
1.4.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Anatomi dan fisiologi tulang	5
2.2 Fisiologi tulang	10

2.2.1	Peran metabolik jaringan tulang	11
2.3	Osteosarkoma	12
2.3.1	Definisi	12
2.3.2	Epidemiologi.....	13
2.3.3	Etiologi dan faktor risiko	13
2.3.4	Patogenesis	15
2.3.5	Manifestasi klinik	16
2.3.6	Klasifikasi	18
2.3.7	Diagnosis	22
2.3.8	Stadium.....	26
2.3.9	Tatalaksana	28
2.3.9.1	Pembedahan.....	28
2.3.9.2	Kemoterapi	29
2.3.9.3	Radioterapi.....	29
2.3.9.4	Imunoterapi.....	30
2.3.10	Prognosis	30
2.3.11	Karakteristik klinikopatologi osteosarkoma.....	30
2.4	<i>Tumor infiltrating lymphocytes (TILs)</i>	33
2.4.1	Morfologi limfosit	34
2.4.2	TILs pada osteosarkoma.....	35
2.5	<i>Tumor associated macrophages (TAMs)</i>	37
2.5.1	Morfologi makrofag	48
2.5.2	TAMs pada osteosarkoma	39
2.6	Kerangka teori	42

BAB III METODE PENELITIAN

3.1	Jenis penelitian	43
3.2	Waktu dan tempat penelitian	43
3.3	Populasi dan sampel	43
3.3.1	Populasi	43
3.3.2	Sampel	43

3.3.3	Kriteria inklusi dan eksklusi.....	45
3.3.3.1	Kriteria inklusi.....	45
3.3.3.2	Kriteria eksklusi.....	45
3.4	Variabel penelitian.....	45
3.4.1	Variabel dependen	45
3.4.2	Variabel independen	45
3.5	Definisi operasional variabel.....	46
3.6	Cara pengumpulan data dan cara kerja.....	48
3.7	Cara pengolahan dan analisis data.....	50
3.8	Kerangka operasional	51

BAB IV HASIL PENELITIAN

4.1	Analisis Univariat.....	52
4.1.1	Distribusi osteosarkoma berdasarkan kategori usia.....	52
4.1.2	Distribusi osteosarkoma berdasarkan jenis kelamin	53
4.1.3	Distribusi osteosarkoma berdasarkan subtipe histopatologi tumor.....	53
4.1.4	Distribusi osteosarkoma berdasarkan jumlah mitosis tumor	53
4.1.5	Distribusi osteosarkoma berdasarkan tingkat kepadatan limfosit	54
4.1.6	Distribusi osteosarkoma berdasarkan tingkat kepadatan makrofag.....	54
4.2	Analisis Bivariat	55
4.2.1	Kepadatan limfosit berdasarkan usia.....	55
4.2.2	Kepadatan limfosit berdasarkan jenis kelamin	56
4.2.3	Kepadatan limfosit berdasarkan subtipe histopatologi	56

4.2.4	Kepadatan limfosit berdasarkan jumlah mitosis.....	57
4.2.5	Kepadatan makrofag berdasarkan usia.....	58
4.2.6	Kepadatan makrofag berdasarkan jenis kelamin	58
4.2.7	Kepadatan makrofag berdasarkan sub tipe histopatologi	59
4.2.8	Kepadatan makrofag berdasarkan jumlah mitosis.....	60
4.2.9	Kepadatan makrofag berdasarkan kepadatan Limfosit	60

BAB V PEMBAHASAN

5.1	Distribusi osteosarkoma berdasarkan usia.....	62
5.2	Distribusi osteosarkoma berdasarkan jenis kelamin	62
5.3	Distribusi osteosarkoma berdasarkan sub tipe histopatologi tumor.....	63
5.4	Distribusi osteosarkoma berdasarkan jumlah mitosis tumor.....	64
5.5	Distribusi osteosarkoma berdasarkan tingkat kepadatan limfosit.....	64
5.6	Distribusi osteosarkoma berdasarkan tingkat kepadatan makrofag.....	65
5.7	Kepadatan limfosit berdasarkan usia.....	66
5.8	Kepadatan limfosit berdasarkan jenis kelamin.....	67
5.9	Kepadatan limfosit berdasarkan sub tipe histopatologi	67
5.10	Kepadatan limfosit berdasarkan jumlah mitosis.....	68
5.11	Kepadatan makrofag berdasarkan usia	69

5.12	Kepadatan makrofag berdasarkan jenis kelamin	69
5.13	Kepadatan makrofag berdasarkan subtipe histopatologi	70
5.14	Kepadatan makrofag berdasarkan jumlah mitosis.....	70
5.15	Kepadatan makrofag berdasarkan kepadatan limfosit.....	71
5.16	Keterbatasan penelitian	72

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

6.1	Kesimpulan.....	73
6.2	Saran	73

DAFTAR PUSTAKA 75

LAMPIRAN..... 90

BIODATA 116

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Sindroma genetik yang berhubungan dengan osteosarkoma.....	14
2. Stadium tumor ganas muskuloskeletal berdasarkan sistem Enneking	27
3. Stadium sarkoma tulang berdasarkan sistem AJCC (<i>American Joint Committee on Cancer</i>)	28
4. Distribusi osteosarkoma berdasarkan kategori usia	52
5. Distribusi osteosarkoma berdasarkan kategori jenis kelamin	53
6. Distribusi osteosarkoma berdasarkan subtipe histopatologi	53
7. Distribusi osteosarkoma berdasarkan jumlah mitosis	54
8. Distribusi osteosarkoma berdasarkan tingkat kepadatan limfosit	54
9. Distribusi osteosarkoma berdasarkan tingkat kepadatan makrofag	55
10. Kepadatan limfosit berdasarkan usia	55
11. Kepadatan limfosit berdasarkan jenis kelamin	56
12. Kepadatan limfosit berdasarkan subtipe histopatologi	57
13. Kepadatan limfosit berdasarkan jumlah mitosis	57
14. Kepadatan makrofag berdasarkan usia.....	58
15. Kepadatan makrofag berdasarkan jenis kelamin.....	59
16. Kepadatan makrofag berdasarkan subtipe histopatologi.....	59
17. Kepadatan makrofag berdasarkan jumlah mitosis	60
18. Kepadatan makrofag berdasarkan kepadatan limfosit.....	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Anatomi tulang.....	6
2. Gambar skematis dinding diafisis tulang panjang	7
3. Osteon (sistem havers)	8
4. <i>Remodelling</i> tulang.....	9
5. Fotomikrograf sediaan tulang	9
6. Distribusi osteosarkoma	17
7. Radiografi osteosarkoma.....	23
8. Radografi osteosarkoma femur distal.....	23
9. Gambaran histopatologik osteosarkoma	24
10. Gambaran histopatologik osteosarkoma	25
11. Osteosarkoma osteoblastik.....	25
12. Gambaran subtype histopatologi osteosarkoma.....	32
13. Morfologi limfosit.....	35
14. TILs pada osteosarkoma (H&E)	36
15. Makrofag yang teraktivasi	38
16. Sitologi makrofag dengan pewarnaan hematoksilin eosin (x400).....	39
17. Peran tulang, sistem imun dan pembuluh darah pada osteosarkoma	40
18. Peran TAMs dan osteoklas pada metastasis osteosarkoma ke luar tulang.....	41

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Data penelitian	90
2. Hasil pengolahan data penelitian menggunakan SPSS	91
3. Sertifikat persetujuan etik	101
4. Surat keterangan penelitian	102
5. Lembar konsultasi skripsi	103
6. Artikel	104

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Osteosarkoma merupakan tumor ganas tulang primer yang paling sering ditemukan pada tulang. Osteosarkoma didefinisikan sebagai suatu neoplasma yang berasal dari sel mesenkimal primitif yang memproduksi tulang dan matriks osteoid (WHO, 2013). WHO mencatat insiden osteosarkoma sebesar 4.4 per 1.000.000 penduduk dengan kisaran usia 0-24 tahun, 1.7 per 1.000.000 penduduk dengan kisaran usia 25-59 tahun dan 4.2 per 1.000.000 penduduk dengan kisaran usia ≥ 60 tahun sehingga penyakit ini disebut mempunyai distribusi usia yang bersifat bimodal. Angka kejadiannya lebih banyak diderita oleh pria dibandingkan wanita (1.35:1). Berdasarkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran mengenai osteosarkoma tahun 2014, di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo terdapat 219 kasus (16.8 kasus per tahun) dalam kurun waktu 13 tahun (1995-2007), menjadikan osteosarkoma sebagai tipe keganasan tulang terbanyak (70,59%) dibandingkan tipe keganasan tulang lain.

Menurut Rosenberg (2010), osteosarkoma sering ditemukan pada daerah metafisis tulang panjang dengan daerah predileksi tersering di femur distal, tibia proksimal dan humerus proksimal. Penyebab osteosarkoma hanya saat ini masih belum diketahui, tetapi faktor genetik memainkan peran; mutasi gen *TP53* ditemukan pada 38% penderita osteosarkoma dan mutasi gen *RB* ditemukan pada 19% penderita osteosarkoma (*British Medical Journal*, 2017). Menurut Fuchs dan Pritchard (2002) osteosarkoma dapat disebabkan oleh beberapa faktor antara lain senyawa kimia (*beryllium* dan *methylcholanthrene*), virus (*Rous sarcoma virus* dan virus FBJ), dan paparan radiasi.

Terapi osteosarkoma saat ini melibatkan kemoterapi diikuti dengan reseksi bedah pada tumor dan kemoterapi pasca operasi. Kemoterapi telah terbukti menurunkan angka kematian hingga 50%, namun penderita yang telah mengalami metastasis memiliki prognosis buruk akibat resistensi terhadap kemoterapi. Metastasis pada osteosarkoma tidak hanya menjadi tanda adanya

perburukan, tetapi menjadi penyebab utama kegagalan pengobatan dan kematian. Hingga saat ini mekanisme pasti terjadinya metastasis masih belum diketahui (Cao *et al.*, 2014).

Perkiraan angka harapan hidup selama 5 tahun penderita osteosarkoma mencapai 75% dengan terapi multimodalitas. Namun, angka harapan hidup selama 5 tahun penderita osteosarkoma yang disertai metastasis hanya mencapai 20% dan semakin menurun (Wang *et al.*, 2017).

Tingginya angka kematian pada penderita osteosarkoma menyebabkan pentingnya menilai faktor risiko terjadinya metastasis. Saat ini, semakin banyak bukti menunjukkan bahwa tidak hanya faktor terkait tumor tetapi faktor terkait *host* juga berpengaruh besar terhadap prognosis pasien kanker terutama respon inflamasi sistemik. Pengaruh respon inflamasi tersebut antara lain sinyal pertumbuhan, insensitivitas terhadap sinyal penghambat pertumbuhan, penghindaran apoptosis, potensi replikatif tak terbatas, angiogenesis, dan invasi jaringan atau metastasis. Lingkungan mikroinflamasi mendorong pertumbuhan tumor melalui peningkatan angiogenesis dan metastasis, menekan respon imun adaptif, dan mengubah respon terhadap hormon dan agen kemoterapi (Liu *et al.*, 2016).

Penelitian yang dilakukan Gajewski *et al.* tahun 2013 mengemukakan bahwa pada berbagai macam keganasan, infiltrasi sel imun spesifik dan non-spesifik memiliki peran dalam lingkungan mikro tumor melalui komunikasi antara sel NK, *antigen presenting cells* (makrofag) dan limfosit dalam mengontrol pertumbuhan tumor. Fungsi imun yang abnormal berkontribusi terhadap peningkatan pertumbuhan tumor dengan menciptakan lingkungan yang konduktif untuk pertumbuhan tumor melalui proses inflamasi lokal (Grivennikov, 2010).

Penelitian yang dilakukan oleh Mina *et al.* (2015) mengenai adanya infiltrasi limfosit spesifik tumor yang dikenal dengan *tumor infiltrating lymphocytes* (TILs), merupakan suatu populasi sel yang terdiri dari sel T CD4+ dan CD8+ secara khusus bermigrasi ke area tumor diperkirakan memiliki efek antitumor dalam mekanisme reaksi terhadap pertumbuhan tumor. Studi

eksperimental Theoleyre *et al.* (2005) mendemonstrasikan bahwa imunoterapi *tumor infiltrating lymphocytes* (TILs) merupakan strategi yang sangat efisien dalam terapi osteosarkoma dewasa.

Menurut Buddingh *et al.* (2011), *tumor associated macrophages* (TAMs) merupakan faktor pendorong utama dalam perkembangan tumor dan metastasis merupakan salah satu komponen utama pada stroma jaringan beberapa tumor, termasuk osteosarkoma. TAMs berkontribusi dalam transformasi neoplastik, perkembangan tumor dan metastasis dengan merangsang proses inflamasi, angiogenesis, motilitas sel tumor, invasi, intravasasi, dan *remodeling* jaringan, serta dengan menekan respons kekebalan sitotoksik dan mendorong terjadinya kemoresisten.

Karena penyakit metastasis masih menjadi permasalahan utama pada osteosarkoma, identifikasi faktor-faktor risiko metastasis sangat diperlukan. Sampai saat ini penelitian mengenai infiltrasi TILs dan TAMs pada tumor tulang masih jarang ditemukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kepadatan infiltrasi limfosit dan makrofag pada lingkungan mikro tumor berdasarkan karakteristik klinikopatologi osteosarkoma di RSMH Palembang.

1.2 Rumusan masalah

1. Bagaimana tingkat kepadatan limfosit berdasarkan karakteristik klinikopatologi osteosarkoma di RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang?
2. Bagaimana tingkat kepadatan makrofag berdasarkan karakteristik klinikopatologi osteosarkoma di RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui kepadatan limfosit dan makrofag berdasarkan karakteristik klinikopatologi osteosarkoma di RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengamati dan mengukur tingkat kepadatan infiltrasi limfosit dalam lingkungan mikro tumor pada preparat jaringan yang telah didiagnosis secara histopatologi sebagai osteosarkoma di bagian Patologi Anatomi RSUP Dr.Moh. Hoesin Palembang.
2. Mengamati dan mengukur tingkat kepadatan infiltrasi makrofag dalam lingkungan mikro tumor pada preparat jaringan yang telah didiagnosis secara histopatologi sebagai osteosarkoma di bagian Patologi Anatomi RSUP Dr.Moh. Hoesin Palembang.
3. Mengidentifikasi karakteristik klinikopatologi osteosarkoma meliputi usia, jenis kelamin, subtipe histopatologi dan jumlah mitosis pada pasien osteosarkoma di RSUP Dr.Moh. Hoesin Palembang.
4. Mengetahui kepadatan limfosit dan makrofag berdasarkan karakteristik klinikopatologi osteosarkoma di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

1.4 Manfaat penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat:

1. Memberikan informasi mengenai kepadatan infiltrasi limfosit dan makrofag pada osteosarkoma.
2. Memberikan gambaran kepadatan limfosit dan makrofag pada karakteristik klinikopatologi osteosarkoma yang terdiri dari usia, jenis kelamin, subtipe histopatologi dan jumlah mitosis osteosarkoma.
3. Memberikan informasi tambahan terkait faktor risiko osteosarkoma.

DAFTAR PUSTAKA

- Allavena, P., A. Sica, G. Solinas, C. Porta, dan A. Mantovani. 2008. *The Inflammatory Micro-environment in Tumor Progression: The Role of Tumor-Associated Macrophages*. *Critical Reviews in Oncology and Hematology*. 66(1): 1-9, ([Http://www.croh-online.com](http://www.croh-online.com), Diakses 22 Desember 2017).
- Al-Saleh, K., N. A. El-Aziz, A. Ali, W. Abozeed, A. A. El-Warith, A. Ibraheem, J. Ansari, A. Al-Rikabi, S. Husain, dan J. Nabholtz. 2017. *Predictive and Prognostic Significance of CD8+ Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Patients With Luminal B/ HER 2 Negative Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy*. *Oncology Letters*. 14(1): 337-344, ([Http://www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov), Diakses 24 Desember 2017).
- American Cancer Society. 2016. *Treating Osteosarcoma: "Surgery for Osteosarcoma"*. ([Http://www.cancer.org](http://www.cancer.org), Diakses 13 Juli 2017).
- Andreou, D., M. Werner, D. Pink, F. Traub, M. Schuler, G. Gosheger, B. Jobke, P. Reichardt, dan P. U. Tunn. 2015. *Prognostic Relevance of the Mitotic Count and the Amount of Viable Tumour after Neoadjuvant Chemotherapy for Primary, Localised, High-Grade Soft Tissue Sarcoma*. *British Journal of Cancer*. 112(3), ([Http://www.nature.com](http://www.nature.com), Diakses 09 Juni 2017).
- Anninga, J. K., P. Picci, M. Fiocco, H. M. Kroon, D. Vanel, M. Alberghini dan H. Gelderblom. 2013. *Osteosarcoma of the Hands and Feet: A Distinct Clinicopathological Subgroup*. *European Journal of Pathology*. 426 (1): p.109-200
- Azimi, F., R. A. Scolyer, P. Rumcheva, M. Moncrieff, R. Murali, S. W. McCarthy, R. P. Saw, dan J. F. Thompson. 2012. *Tumor-Infiltrating Lymphocyte Grade Is an Independent Predictor of Sentinel Lymph Node Status and Survival in Patients With Cutaneous Melanoma*. *Journal of Clinical Oncology*. ([Http://www.ascopubs.org](http://www.ascopubs.org), Diakses 24 Desember 2017).
- Bajciova, V. 2016. *Pediatric Oncology: "Osteosarcoma"*. Institute of Biostatistics and analyses of the Masaryk University, ([Http://www.telemedicina.med.muni.cz](http://www.telemedicina.med.muni.cz), Diakses 16 Juli 2017).
- Bentzen, S. M., H. S. Poulsen, S. Kaae, M. Jensen, dan H. Johansen. 1988. *Prognostic Factors in Osteosarcomas: A Regression Analysis*. American

- Cancer Society. 62:1, ([Http://www.onlinelibrary.wiley.com](http://www.onlinelibrary.wiley.com), Diakses 20 Desember 2017).
- Betts, J. G., P. Desaix, E. Johnson, J. E. Johnson, O. Korol, D. Kruse, B. Poe, J. A. Wise, M. Womble, dan K. A. Young. 2016. *Anatomy and Physiology: Bone and Skeletal Tissue* (chapter 6). OpenStax College, ([Http://www.cnx.org](http://www.cnx.org), Diakses 06 Juli 2017).
- Biswas, S. K., P. Allavena, dan A. Mantovani. 2013. *Tumor-Associated Macrophages: Functional Diversity, Clinical Significance, and Open Questions*. *Seminars in Immunopathology*. 35 (5) p. 585-600, ([Http://www.link.springer.com](http://www.link.springer.com), Diakses 20 Desember 2017).
- Bolat, F., F. Kayaselcuk, T. Z. Nursal, M. C. Yaqmurdur, N. Bal, dan B. Demirhan. 2006. *Microvessel Density, VEGF Expression, and Tumor-Associated Macrophages in Breast Tumors: Correlation with Prognostic Parameters*. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 25(3): 365-372, ([Http://www.jeccr.biomedcentral.com](http://www.jeccr.biomedcentral.com), Diakses 23 Desember 2017).
- Boon, T., P. G. Coulie, dan B. V. Eynde. 1997. Tumor Antigens Recognized by T Cells. *Cells*. 18(6), ([Http://www.cells.com](http://www.cells.com), Diakses 21 Juli 2017).
- Borys, D. 2010. *Malignant Bone Tumours*. *Orthopaedic and Pediatric Pathology Journal*. ([Http://www.pedorthpath.com](http://www.pedorthpath.com), Diakses 08 Juli 2017).
- Breuil, V., H. Schmid-Antomarchi, A. Schmid-Alliana, R. Rezzonico, L. Euler-Ziegler, dan B. Rossi. 2003. *The Receptor Activator of Nuclear Factor (NF)-Kappa B Ligand (RANKL) is a New Chemotactic for Human Monocytes*. *FASEB Journal*. 17(12), ([Http://www.fasebj.org](http://www.fasebj.org), Diakses 12 Juni 2017).
- British Medical Journal Best Practice. 2017. *Osteosarcoma*. ([Http://www.bjcancer.com](http://www.bjcancer.com), Diakses 20 Juli 2017).
- Brouchet, A. G., C. Illac, J. Gilhodes, C. Bouvier, S. Aubert, J. M. Guinebretiere, B. Marie, F. Larousserie, et al. 2017. *CD 163-Positive Tumor-Associated Macrophages and CD-8 Positive Cytotoxic Lymphocytes are Powerful Diagnostic Markers for the Therapeutic Stratification of Osteosarcoma Patients: An Immunohistochemical Analysis of the Biopsies From the French OS2006 Phase 3 Trial*. *Taylor & Francis Online*. 6(9), ([Http://www.tandfonline.com](http://www.tandfonline.com), Diakses 20 Desember 2017).

- Buckley, J. D., T. W. Pendergrass, dan C. M. Buckley. 1998. *Epidemiology of Osteosarcoma and Ewing's Sarcoma in Childhood: A Study of 305 Cases by The Children's Cancer Group*. *Cancer*. 83: p.1440-1448
- Buddingh, E. P., M. L. Kuijjer, A. J. Duim, H. Burger, K. Agelopoulos, O. Myklebost, M. Serra, F. Mertens, P. C. W. Hogendoorn, A. C. Lankester, dan A. Clenton-Jansen. 2011. *Tumor-Infiltrating Macrophages are Associated with Metastasis Suppression in High-Grade Osteosarcoma: A Rationale for Treatment with Macrophages Activating Agents*. *Clinical Cancer Research*. 17: 2110-2119, ([Http://www.clinicalcancerres.aacrjournals.org](http://www.clinicalcancerres.aacrjournals.org), Diakses 18 Desember 2017).
- Cao, C. M, F. X. Yang, P. L. Wang, Q. X. Yang, dan X. R. Sun. 2014. *Clinicopathological Significance of S100A4 Expression in Osteosarcoma*. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 18 (6), ([Http://www.europeanreview.org](http://www.europeanreview.org), Diakses 10 Juni 2017).
- Cheng, E. Y. 2016. *Osteosarcoma, An Unusual Cancer Arising in the Bone*. Dalam: Baultrippe, J., B. Dale, J. Maudlin, dan B. Osterman. *Sarcoma Patient Starter Notebook 6th Edition (Section I, p.20-25)*. Rein in Sarcoma Foundation, Houston, Texas.
- Chisti, M. M. 2017. *Osteogenic Sarcoma Treatment Protocols*. Medscape. ([Http://www.emedicine.medscape.com](http://www.emedicine.medscape.com), Diakses 06 Juli 2017).
- Cook, J., dan T. Hagemann. 2013. *Tumour-Associated Macrophages and Cancer*. *Current Opinion in Pharmacology*. 13(4), ([Http://www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com), Diakses 09 Juni 2017).
- Deftos, L. J., dan R. Gagel. 2000. *Calcitonin and Medullary Thyroid Carcinoma (Chapter 265)*. Dalam: Wyngarden, J. B., dan J. C. Bennet (Editor). *Cecil Textbook of Medicine*, 21st edition (hal. 1406-1409). WB Saunders Company, Philadelphia.
- Donizy, P., M. Kaczorowski, A. Halon, M. Leskiewicz, C. Kozyra, dan R. Matkowski. 2015. *Paucity of Tumo-Infiltrating Lymphocytes Is an Unfavorable Prognostic Factor and Predicts Lymph Node Metastases in Cutaneous Melanoma Patients*. *Anticancer Research*. ([Http://www.ar.iiarjournals.org](http://www.ar.iiarjournals.org), Diakses 24 Desember 2017).
- Dumars, C., J. M. Ngyuen, A. Gaultier, R. Lanel, N. Corradini, F. Gouin, D. Heymann, dan M. F. Heymann. 2016. *Dysregulation of Macrophage Polarizaion is Associated with the Metatstatic Process in Osteosarcoma*.

- Oncotarget. 7: 78343-78354, ([Http://www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov), Diakses 25 Desember 2017).
- Duong, L. M., dan L. C. Richardson. 2013. *Descriptive Epidemiology of Malignant Primary Osteosarcoma Using Population-based Registries, United States, 1999-2008*. Journal of Registry Management. 40(2): p.59-64.
- Endo-Munoz, L., A. Evdokiou, dan N. A. Saunders. 2012. *The Role of Osteoclasts and Tumour-Associated Macrophages in Osteosarcoma Metastasis*. Biochimica et Biophysica Acta. 1826: 434-443.
- Fechner, R. E., dan S. E. Mills. 1992. *Tumors of the Bones and Joints*. PubMed Central. ([Http://www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov), Diakses 20 Desember 2017).
- Folpe, A. L., dan C. Y. Inwards. 2010. *Bone and Soft Tissue Pathology*. Saunders Elsevier, Philadelphia.
- Franklin, R. A., dan M. O. Li. 2016. *Ontogeny of Tumor-Associated Macrophages and Its Implication in Cancer Regulation*. Trends Cancer. 2016; 2(1): 20-24, ([Http://www.cell.com](http://www.cell.com), Diakses 18 Desember 2017).
- Fritzsching, B., J. Fellenberg, L. Moskovszky, Z. Sapi, T. Krenacs, I. Machado, J. Poeschl, B. Lehner, M. Szendroi, A. L. Bosch, L. Bernd, M. Csoka, G. Mechtersheimer, V. Ewerbeck, R. Kinscherf, dan P. Kunz. 2015. *CD8⁺/FOXP3⁺ Ratio in Osteosarcoma Microenvironment Separates Survivors from Non-Survivors: A Multicenter Validated Retrospective Study*. Oncoimmunology. 4(3), ([Http://www.tandfonline.com](http://www.tandfonline.com), Diakses 21 Juli 2017).
- Fuchs, B., dan D. J. Pritchard. 2002. *Etiology of Osteosarcoma*. Clinical Orthopaedics and Related Research. 397: 40-52.
- Fujimura, T., Y. Kayambashi, S. Furudate, M. Asano, A. Kakizaki, dan S. Aiba. 2015. *Receptor Activator of NF- κ B Ligand Promotes the Production of CCL17 from RANK⁺ M2 Macrophages*. The Journal of Investigative Dermatology. 135 (11), ([Http://www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov), Diakses 12 Juni 2017).
- Fujiwara, T., J. Fukushi, S. Yamamoto, Y. Matsumoto, N. Setsu, Y. Oda, H. Yamada, S. Okada, K. Watari, M. Ono, M. Kuwano, S. Kamura, K. Iida, Y. Okada, M. Koga dan Y. Iwamoto. 2011. *Macrophage Infiltration Predicts a Poor Prognosis for Human Ewing Sarcoma*. The American Journal of Pathology. 179(3), ([Http://www.ajp.amjpathol.org](http://www.ajp.amjpathol.org), Diakses 21 Desember 2017).

- Gajewski, T. F., H. Schreiber, dan Y. X. Fu. 2013. *Innate and Adaptive Immune Cells in the Tumor Microenvironment*. Nature Immunology Research. 14 (10): 1014-1022.
- Ginaldi, L., dan M. De Martinis. 2016. *Osteoimmunology and Beyond*. Current Medical Chemistry. 23(33): 3754-3774, ([Http://www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov), Diakses 1 Januari 2018).
- Gooden, M. J. M., G. H. De Bock, N. Leffers, T. Daemen, dan H. W. Nijman. 2011. *The Prognostic Influence of Tumour-Infiltrating Lymphocytes in Cancer: A Systematic Review with Meta-Analysis*. British Journal of Cancer. 105: 93-103.
- Grivennikov, S. I., F. R. Greten, dan M. Karin. 2010. *Immunity, Inflammation and Cancers*. Cell Press. 140: 883-899.
- Gwak, J. M., M. H. Jang, D. I. Kim, A. N. Seo, dan S. Y. Park. 2015. *Prognostic Value of Tumor-Associated Macrophages According to Histologic Locations and Hormone Receptor Status in Breast Cancer*. Plos One. 10(4): e0125728, ([Http://journals.plos.org](http://journals.plos.org), diakses 20 Desember 2017).
- Handl, M., M. Hermanova, S. Hotarkova, J. Jarkovsky, P. Mudry, T. Shatokhina, M. Vesela, J. Sterba dan I. Zambo. 2017. *Clinicopathological Correlation of Tumor-Associated Macrophages in Ewing Sarcoma*. Biomed Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia. 161, ([Http://www.biomed.papers.upol.cz](http://www.biomed.papers.upol.cz), Diakses 22 Desember 2017).
- Hansen, M. F., M. Seton, dan A. Merchant. 2006. *Osteosarcoma in Paget's Disease of Bone*. Journal of Bone and Mineral Research. 2: 58-63.
- Hauben, E., S. Weeden, J. Pringle, E. A. Marck, dan P. C. Hogendoorn. 2002. *Does the Histological Subtype of High-Grade Central Osteosarcoma Influence the Response Treatment with Chemotherapy and Does it Affect Overall Survival? A Study on 570 Patients of Two Consecutive Trials of the European Osteosarcoma Group*. European Journal of Cancer. 38(9):1218-1225, ([Http://www.ejancer.com](http://www.ejancer.com), Diakses 20 Desember 2017).
- Heymann, M. F., dan D. Heymann. 2017. *Immune Environment and Osteosarcoma* (chapter 6). Dalam: Honoki, K., dan K. R. Weiss. Osteosarcoma: "Biology, Behavior, and Mechanisms". INTECH, Croatia.
- Hinrichs, C. S., dan S. A. Rosenberg. 2014. *Exploiting the Curative Potential of Adoptive T-Cell Therapy for Cancer*. PubMed Central. ([Http://www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov), Diakses 25 Desember 2017).

- Horvai, A. 2015. *Osteosarcoma*. Dalam: Kumar, V., A. Abbas, dan J. Aster. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 9th Edition (hal. 1198-2000). Saunders Elsevier, Philadelphia.
- Huang, J., H. T. Khong, dan P. F. Robbins. 2005. *Survival, Persistence. And Progressive Differentiation of Adoptively Transferred Tumor-Reactive T Cells Associated with Tumor Regression*. Journal of Immunotherapy. ([Http://ncbi.nlm.nih.gov](http://ncbi.nlm.nih.gov), Diakses 20 Desember 2017).
- Huang, J., H. T. Khong, M. E. Dudley, M. El-Gamil, Y. F. Li, S. A. Rosenberg, dan P. F. Robbins. 2005. *Survival, Persistence, and Progressive Differentiation of Adoptively Transferred Tumor-reactive T Cells Associated with Tumor Regression*. Journal of Immunotherapy. 28(3) p.258-267, ([Http://www.journals.lww.com](http://www.journals.lww.com), diakses 19 Desember 2017).
- Huh, J. W., J. H. Lee, dan H. R. Kim. 2012. *Prognostic Significance of Tumor-Infiltrating Lymphocytes for Patients With Colorectal Cancer*. Archives of Surgery. 147(4): 366-371, ([Http://pdfs.semanticscholar.org](http://pdfs.semanticscholar.org), Diakses 24 Desember 2017).
- Huszno, J., E. Z. Nozynska, D. Lange, Z. Kolosza, dan E. Nowara. 2017. *The Association of Tumor Lymphocyte Infiltration with Clinicopathological Factors and Survival in Breast Cancer*. Polish Journal of Pathology. 68(1): 26-32, ([Http://www.termedia.pl](http://www.termedia.pl), Diakses 24 Desember 2017).
- Inwards, C., dan J. Squire. 2013. *Low-Grade Central Osteosarcoma*. Dalam: Fletcher C. D. M., P. C. W. Hogendoom, F. Mertens, dan J. Bridge (Editor). WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone: Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone 4th edition (hal. 281-296). IARC Press, Lyon.
- Ishigami, S., S. Natsugoe, K. Tokuda, A. Nakaio, H. Okumura, M. Matsumoto, F. Miyazono, S. Hokita, dan T. Aikou. 2003. *Tumor-Associated Macrophage (TAM) Infiltration in Gastric Cancer*. Anticancer Research. 23(5A): 4079-4083, ([Http://www.ar.iiarjournals.org](http://www.ar.iiarjournals.org), Diakses 24 Desember 2017).
- Jiang, D., Y. Liu, H. Wang, H. Wang, Q. Song, A. Sujie, J. Huang, Y. Xu, H. Zeng, L. Tan, Y. Hou, dan C. Xu. 2017. *Tumour Infiltrating Lymphocytes Correlate with Improved Survival in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma*. Scientific Reports. 7:44823, ([Http://www.nature.com](http://www.nature.com), Diakses 24 Desember 2017).

- Jung, K. Y., S. W. Cho, Y. A. Kim, D. Kim, B. Oh, D. J. Park, dan Y. J. Park. 2015. *Cancers with Higher Density of Tumor-Associated Macrophages Were Associated with Poor Survival Rates*. *Journal of Pathology and Translational Medicine*. 49(4): 318-324, ([Http://www.jpatholtm.org](http://www.jpatholtm.org), Diakses 22 Desember 2017).
- Junqueira, L. C., dan J. Carneiro. 2007. *Histologi Dasar: Teks dan Atlas* (edisi ke-10). Terjemahan oleh: Tambayong, J. EGC, Jakarta, Indonesia, hal. 138-139.
- Kalil, R. K., dan J. Squire. 2013. *Small Cell Osteosarcoma*. Dalam: Fletcher C. D. M., P. C. W. Hogendoom, F. Mertens, dan J. Bridge (Editor). WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone: Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone 4th edition (hal. 281-296). IARC Press, Lyon.
- Kashiwagi, S., Y. Asano, W. Goto, K. Takada, K. Takahashi, S. Noda, T. Takashima, N. Onoda, S. Tomita, M. Ohsawa, K. Hirakawa, dan M. Ohira. 2017. *Use of Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) to Predict the Treatment Response to Eribulin Chemotherapy in Breast Cancer*. *Plos One Journal*. 10: 1371.
- Kaushansky, K., M. A. Lichtman, J. T. Prchal, M. M. Levi, O. W. Press, L. J. Burns, dan M. Caligiuri. 2010. *Macrophages Morphology*. Williams Hematology 9th Edition. McGraw-Hill, United States of America.
- Kawazoe, A., T. Kuwata, Y. Kuboki, K. Shitara, A. K. Nagatsuma, M. Aizawa, T. Yoshino, T. Doi, A. Ohtsu, dan A. Ochiai. 2017. *Clinicopathological Features of Programmed Death Ligand 1 Expression With Tumor-Infiltrating Lymphocytes, Mismatch Repair, and Epstein-Barr Virus Status in a Large Cohort of Gastric Cancer Patients*. *SpringerLink*. 20(3) pp.407-415, ([Http://www.link.springer.com](http://www.link.springer.com), Diakses 24 Desember 2017).
- Kayambashi, Y., T. Fujimura, S. Furudate, M. Asano, A. Kakizaki, dan S. Aiba. 2015. *The Possible Interaction between Receptor Activator Nuclear Factor Kappa-B Ligand Expressed by Extramammary Paget Cells and Its Ligand on Dermal Macrophages*. ([Http://www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com), Diakses 12 Juni 2017).
- Kennedy, B. C., L. M. Maier, R. D'Amico, dan J. N. Bruce. 2009. *Dynamics of Central and Periphera Immunomodulation in a Murine glioma Model*. *Research Gate*. ([Http://www.researchgate.net](http://www.researchgate.net), Diakses 29 Desember 2017).

- Khurana, J. S., dan E. F. McCarthy. 2010. *Osteosarcoma*. Dalam: Khurana, J. S., E. F. McCarthy, dan P. J. Zhang. *Essential in Bone and Soft Tissue Pathology* (hal. 106-117). Springer, Philadelphia.
- Kim, J., dan J. S. Bae. 2016. *Tumor-Associated Macrophages and Neutrophils in Tumor Microenvironment*. Hindawi. Vol.2016: 6058147, ([Http://www.hindawi.com](http://www.hindawi.com), diakses 18 Desember 2017).
- Kim, K. J., X. Y. Wen, H. K. Yang, W. H. Kim, dan G. H. Kang. 2015. *Prognostic Implication of M2 Macrophages Are Determined by the Proportional Balance of Tumor-Associated Macrophages and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Microsatellite-Unstable Gastric Carcinoma*. Plos OneJournal. ([Http://www.journals.plos.org](http://www.journals.plos.org), Diakses 29 Desember 2017).
- Kini, U., dan B. N. Nandeesh. 2012. *Physiology of Bone Formation, Remodelling, and Metabolism*. Dalam: Fogelman, I (Editor). *Radionuclide and Hybrid Bone Imaging* (hal. 29-57). Springer-Verlag, Berlin.
- Klein, M. J., dan G. P. Siegal. 2006. Osteosarcoma: Anatomic and Histologic Variants. *American Journal of Clinical Pathology*. 125(4):555-81, ([Http://www.academic.oup.com](http://www.academic.oup.com), Diakses 18 Desember 2017).
- Koirala, P., M. E. Roth, J. Gill, J. M. Chinai, M. R. Ewart, S. Piperdi, D. S. Geller, B. H. Hoang, Y. V. Fatakhova, M. Ghorpade, X. Zang, dan R. Gorlick. 2016. *HHLA2, A Member of the B7 Family, Is Expressed in Human Osteosarcoma and is Associated with Metastases and Worse Survival*. *Scientific Reports*. 6:31154, ([Http://nature.com](http://nature.com), diakses 20 Desember 2017).
- Koirala, P., M. E. Roth, J. Gill, S. Piperdi, J. M. Chinai, D. S. Geller, B. H. Hoang, A. Park, M. A. Fremed, X. Zang, dan R. Gorlick. 2016. *Immune Infiltration and PD-L1 Expression in the Tumor Microenvironment are Prognostic in Osteosarcoma*. *Scientific Reports*. 6(30093), ([Http://www.nature.com](http://www.nature.com), Diakses 25 Desember 2017).
- Koirala, P., M.E. Roth, J. Gill, J.M. Chinai, M. R. Ewart, S. Piperdi, D. S. Geller, B. H. Hoang, Y. V. Fatakhova, M. Ghorpade, X. Zhang dan R. Gorlick. 2016. *HHLA2, a Member of the B7 family, is Expressed in Human Osteosarcoma and is Associated with Metastases and Worse Survival*. *Nature*. 6: 31154. ([Http://www.nature.com](http://www.nature.com), Diakses 19 September 2017).
- Komite Penanggulangan Kanker Nasional. 2014. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran: Osteosarkoma*. Kemenkes RI, Jakarta.

- Kulbitska, V. 2009. *Connective Tissue*. ([Http://www.intranet.tdmu.edu.ua](http://www.intranet.tdmu.edu.ua), Diakses 9 September 2017).
- Kumar, V., A. K. Abbas, dan J. C. Aster. 2015. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 9th edition*. Elsevier, Philadelphia; hal. 1180.
- Kumar, V., A. K. Abbas, N. Fausto dan J. C. Aster. 2010. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 8th edition*. Saunders Elsevier, Philadelphia; hal. 1223-1227.
- Kundu, Z. S. 2014. *Classification, Imaging, Biopsy and Staging of Osteosarcoma*. Indian Journal of Orthopaedics. 48 (3), ([Http://www.ijonline.com](http://www.ijonline.com), Diakses 06 Juli 2017).
- Kunz, P., J. Fellenberg, L. Moskovszky, Z. Sapi, T. Krenacs, J. Poeschi, B. Lehner, M. Szendroi, V. Ewerbeck, R. Kinscherf, dan B. Fritzching. 2014. *Osteosarcoma Microenvironment: Whole-Slide Imaging and Optimized Antigen Detection Overcome Major Limitations in Immunohistochemical Quantification*. Plos One. 9(3):e90727, ([Http://journals.plos.org](http://journals.plos.org), diakses 20 Desember 2017).
- Lamoureux, F., P. Richard, Y. Wittrant, S. Battaglia, P. Pilet, V. Trichet, F. Blanchard, F. Gouin, B. Pitard, D. Heymann, dan F. Redini. 2007. *Therapeutic Relevance of Osteoprotegerin Gene Therapy in Osteosarcoma: Blockade of the Vicious Cycle between Tumour Cell Proliferation and Bone Resorption*. Cancer Research. 67(15), ([Http://www.cancerres.aacrjournals.com](http://www.cancerres.aacrjournals.com), Diakses 06 Juni 2017).
- Laoui, D., E. V. Overmeire, P. De Baetselier, J. A. Van Ginderachter, dan G. Raes. 2014. *Functional Relationship Between Tumor-Associated Macrophages and Macrophage Colony-Stimulating Factor as Contributors to Cancer Progression*. Frontiers in Immunology. 5:489, ([Http://www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org), Diakses 18 Desember 2017).
- Lazar, A., dan F. Mertens. 2013. *Parosteal Osteosarcoma*. Dalam: Fletcher C. D. M., P. C. W. Hogendoorn, F. Mertens, dan J. Bridge (Editor). WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone: Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone 4th edition (hal. 281-296). IARC Press, Lyon.
- Leek, R. D., C. E. Lewis, R. Whitehouse, M. Grenall, J. Clarke, dan A. L. Harris. 1996. *Association of Macrophages Infiltration with Angiogenesis and Prognosis in Invasive Breast Carcinoma*. American Association of Cancer

- Research. 56(20), ([Http://www.cancerres.aacrjournals.org](http://www.cancerres.aacrjournals.org), Diakses 23 Desember 2017).
- Lin, J. X., X. Y. Li, N. tadashi, dan P. Dong. 2011. *Clinical Significance of Tumor-Associated Macrophage Infiltration in Supraglottic Laryngeal Carcinoma*. Chinese Journal of Cancer. 30(4): 280-286, ([Http://ncbi.nlm.nih.gov](http://ncbi.nlm.nih.gov), Diakses 18 Desember 2017).
- Liu, B., Y. Huang, Y. Sun, J. Zhang, Y. Yao, Z. Shen, D. Xiang, dan A. He. 2016. *Prognostic Value of Inflammation-Based Scores in Patients with Osteosarcoma*. Scientific Reports. 6: 39862, ([Http://www.nature.com](http://www.nature.com), Diakses 10 Juni 2017).
- Man, Y.G., A. Stojadinovic, J. Mason, I. Avital, A. Bilchik, B. Bruecher, M. Protic, A. Nissan, M. Izadjoo, X. Zhang, dan A. Jewett. 2013. *Tumor-Infiltrating Immune Cells Promoting Tumor Invasion and Metastasis: "Existing Theories"*. Journal of Cancer. 4(1), ([Http://www.jcancer.org](http://www.jcancer.org), Diakses 30 Juni 2017).
- Marech, I., M. Ammendola, R. Sacco, G. Sammarco, V. Zuccala, N. Zizzo, C. Loporini, M. Luposella, R. Patruno, G. Filippelli, E. Russo, M. Porcelli, C. D. Gadaleta, G. De Sarro, dan G. Ranieri. 2016. *Tumour-Associated Macrophages Correlate with Microvascular Bed Extension in Colorectal Cancer Patients*. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 20(7) 1373-1380, ([Http://www.onlinelibrary.wiley.com](http://www.onlinelibrary.wiley.com), Diakses 22 Desember 2017).
- Mascarenhas, L., S. Siegel, dan L. Spector. 2006. *Malignant Bone Tumors*. National Cancer Institute. ([Http://www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov), Diakses 20 Desember 2017).
- Meister, P., E. Konrad, G. Lob, G. Janka, W. Keyl dan H. Sturz. 1979. *Osteosarcoma: Histological Evaluation and Grading*. Springer Link. 94(2) 91-98, ([Https://link.springer.com](https://link.springer.com), Diakses 20 Desember 2017).
- Mescher, A. L. 2013. *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas* (13th Edition). McGraw-Hill, United States of America, p. 315-333.
- Mina, M., R. Boldrini, A. Citti, P. Romania, V. D'Alicandro, M. De Loris, A. Castellano, C. Furlanello, F. Locatelli, dan D. Fruci. 2015. *Tumor-Infiltrating T Lymphocytes Improve Clinical Outcome of Therapy-Resistant Neuroblastoma*. National Center for Biotechnology Information. Oncoimmunology. 4 (3), ([Http://www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov), Diakses 12 Juni 2017).

- Mirabello, L., R. J. Troisi, dan S. A. Savage. 2009. *Osteosarcoma Incidence and Survival Rates from 1973 to 2004: Data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*. *Cancer*. 115(7):1531–1543
- Montag, A. G., dan J. Squire. 2013. *Periosteal Osteosarcoma*. Dalam: Fletcher C. D. M., P. C. W. Hogendoom, F. Mertens, dan J. Bridge (Editor). WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone: Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone 4th edition (hal. 281-296). IARC Press, Lyon.
- Mori, K., B. Le Goff, M. Berreur, A. Riet, A. Moreau, F. Blanchard, C. Chevalier, I. Guisle-Marsollier, J. Leger, J. Guicheux, M. Masson, F. Gouin, F. Redini dan D. Heymann. 2007. *Human Osteosarcoma Cells Express Functional Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B*. *The Journal of Pathology*. 11:555-562.
- Narayanappa, H., dan A. Kurian. 2014. *Primary Duodenal Extraskkeletal Osteosarcoma: A Case Report*. *Journal of Histology & Histopathology*. 1 (9), ([Http://www.hoajonline.com](http://www.hoajonline.com), Diakses 06 Juli 2017).
- Nielsen, G. P., dan A. E. Rosenberg. 2010. *Bone-Forming Tumors* (chapter 14). Dalam: Folpe, A.L., dan C.Y. Inwards. *Bone and Soft Tissue Pathology* (hal 320-328). Saunders Elsevier, Philadelphia.
- Oliveira, A. M., K. Okada, dan J. Squire. 2013. *Telangiectatic Osteosarcoma*. Dalam: Fletcher C. D. M., P. C. W. Hogendoom, F. Mertens, dan J. Bridge (Editor). WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone: Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone 4th edition (hal. 281-296). IARC Press, Lyon.
- Ono, M. 2008. *Molecular Links between Tumor Angiogenesis and Inflammation: Inflammatory Stimuli of Macrophages and Cancer Cells as Targets for Therapeutic Strategy*. *Wiley Online Library*. 99(8): 1501-1506, ([Http://www.onlinelibrary.wiley.com](http://www.onlinelibrary.wiley.com), Diakses 23 Desember 2017).
- Pahl, J. H. W., K. M. C. Kwappenberg, E. M. Varypataki, S. J. Santos, M. L. Kuijjer, S. Mohamed, J. T. Wijnen, M. J. D. Van Tol, A. Clenton-Jansen, R. M. Egeler, W. Jiskoot, A. C. Lankester, dan M. W. Schilham. 2014. *Macrophages Inhibit Human Osteosarcoma Cell Growth After Activation with The Bacterial Cell Wall Derivative Liposomal Muramyl Tripeptide in Combination with Interferon- γ* . *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 33(1): 27, ([Http://www.jeccr.biomedcentral.com](http://www.jeccr.biomedcentral.com), Diakses 1 Januari 2018).

- Palmerini, E., C. Agostinelli, P. Picci, S. Pileri, T. Marafioti, P. Lollini, K. Scotlandi, A. Longhi, M. S. Benassi, dan S. Ferrari. *Tumoral Immune-Infiltrate (IIF), PD-L1 Expression and Role of CD8/TIA-1 Lymphocytes in Localized Osteosarcoma Patients Treated with Protocol OSG-OS1*. *Oncotarget*. 8:111836-111846, ([Http://www.oncotarget.com](http://www.oncotarget.com), Diakses 1 Januari 2018).
- Park, C. K., dan S. K. Kim. 2017. *Clinicopathological Significance of Intratumoral and Peritumoral Lymphocytes and Lymphocytes Score Based on the Histologic Subtypes of Cutaneous Melanoma*. *Oncotarget*. 8(9): 14759-14769, ([Http://www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov), Diakses 24 Desember 2017).
- Rathore, A. S., S. Kumar, R. Konwar, A. Makker, M. P. S. Negi, dan M. M. Goel. 2014. *CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ Tumour Infiltrating Lymphocytes (TILs) are Predictors of Favourable Survival Outcome in Infiltrating Ductal Carcinoma of Breast*. *Indian Journal of Medical Research*. 140(3): 361-369.
- Ries, L. A. G., D. Melbert, dan M. Krapcho. 2009. *SEER Statistic Review, 1975-2004, Based on 2006 SEER Data Submission*. National Cancer Institute. ([Http://www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov), Diakses 20 Desember 2017).
- Rosenberg, A. E., A. M. Cleton-Jansen, G. De Pinieux, A. T. Deyrup, E. Hauben, dan J. Squire. 2013. *Conventional Osteosarcoma*. Dalam: Fletcher C. D. M., P. C. W. Hogendoom, F. Mertens, dan J. Bridge (Editor). *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone: Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone 4th edition* (hal. 281-296). IARC Press, Lyon.
- Rosenberg, A.F. 2010. *Osteosarcoma*. Dalam: Kumar, V., A.K. Abbas, N. Fausto, dan J.C. Aster. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 8th edition* (halaman 1225). Saunders Elsevier, Philadelphia.
- Roza, G., dan T. A. Damron. 2016. *Histology of Bone*. Medscape. ([Http://www.emedicine.medscape.com](http://www.emedicine.medscape.com), Diakses 09 Juli 2017).
- Ryder, M., R. A. Ghossein, J. C. M. Ricarte-Filho, J. A. Knauf, dan J. A. Fagin. 2008. *Increased Density of Tumor-Associated Macrophages is Associated with Decreased Survival in Advanced Thyroid Cancer*. *Journal of Endocrinology*. 15:1069-1074, ([Http://www.citeseerx.ist.psu.edu](http://www.citeseerx.ist.psu.edu), Diakses 22 Desember 2017).

- Savage, S. A., dan L. Mirabello. 2011. *Using Epidemiology and Genomics to Understand Osteosarcoma Etiology*. PubMed Central. PMC3061299, ([Http://www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov), Diakses 20 Desember 2017).
- Segaliny, A. I., A. Mohamadi, B. Dizier, A. Lokajczyk, R. Brion, R. Lanel, J. Amiaud, C. Charrier, C. B. Vidal, dan D. Heymann. 2014. *Interleukin-34 Promotes Tumor Progression and Metastatic Process in Osteosarcoma Through Induction of Angiogenesis and Macrophage Recruitment*. International Journal of Cancer. 137(1): 73-85, ([Http://www.onlinelibrary.wiley.com](http://www.onlinelibrary.wiley.com), Diakses 29 Desember 2017).
- Shao, J., Z. Wang, T. Yang, H. Ying, Y. Zhang, dan S. Liu. 2015. *Bone Regulates Glucose Metabolism as an Endocrine Organ through Osteocalcin*. International Journal of Endocrinology. 2015 (967673), ([Http://www.hindawi.com](http://www.hindawi.com), Diakses 29 Juli 2017).
- Sharili, A., S. Allen, K. Smith, J. Hargreaves, J. Price dan I. McGonnell. 2011. *Expression of Snail2 in Long Bone Osteosarcomas Correlates with Tumour Malignancy*. Tumor Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine. 32 (3), ([Http://link.springer.com](http://link.springer.com), Diakses 09 Juni 2017).
- Siclari, V. A., dan L. Qin. 2010. *Targeting the Osteosarcoma Cancer Stem Cells*. Journal of Orthopaedic Surgery and Research. 5: 78, ([Http://josr-online.biomedcentral.com](http://josr-online.biomedcentral.com), Diakses 10 Juli 2017).
- Siregar, K. B., J. Pane, dan R. Siburian. 2017. *Correlation between Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Pathological Response in Locally Advanced Breast Cancer Patients Who Received Neoadjuvant Chemotherapy in H. Adam Malik General Hospital*. Case Reports in Oncology. 10(2): 699-705, ([Http://www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov), Diakses 24 Desember 2017).
- Snell, R. S. 2006. *Anatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran* (edisi ke-6). EGC, Jakarta, Indonesia; hal.31-34.
- Stiller, C.A., S.S. Bielack, G. Jundt, dan E. Steliarova. 2006. *Bone Tumors in European Children and Adolescents*. European Journal of Cancer. 42(13): 2124-2135, ([Http://www.ejcancer.com](http://www.ejcancer.com), Diakses 19 Desember 2017).
- Szebeni, G. J., C. Vzler, K. Kitajka, dan L. G. Puskas. *Inflammation and Cancer: Extra- and Intracellular Determinants of Tumor-Associated Macrophages as Tumor Promoters*. Hindawi. 9294018, ([Http://www.hindawi.com](http://www.hindawi.com), Diakses 1 Januari 2018).

- Tan, W., W. Zhang, A. Strasner, S. Grivennikov, J.Q. Cheng, R.M. Hoffman, dan M. Karin. 2011. *Tumour-Infiltrating Regulatory T Cells Stimulate Mammary Cancer Metastasis through RANKL-RANK Signalling*. *Nature*. 470: p.548-553.
- Theoleyre, S., K. Mori, B. Cherrier, N. Passuti, F. Gouin, F. Redini, dan D. Heymann. 2005. *Phenotypic and Functional Analysis of Lymphocytes Infiltrating Osteolytic Tumors: Use as a Possible Therapeutic Approach of Osteosarcoma*. *BMC Cancer*. 5: 123, ([Http://www.bmccancer.biomedcentral.com](http://www.bmccancer.biomedcentral.com), Diakses 10 Juni 2017).
- Tiainen, S., R. Tumelius, K. Rilla, K. Hamalainen, M. Tammi, R. Tammi, V. Kosma, S. Oikari, dan P. Auvinen. 2015. *High Numbers of Macrophages, Especially M2-like (CD163 Positive), Correlate with Hyaluronan Accumulation and Poor Outcome in Breast Cancer*. *Wiley Online Library*. 66: 873-883, ([Http://www.onlinelibrary.wiley.com](http://www.onlinelibrary.wiley.com), Diakses 22 Desember 2017).
- Trieb, K., T. Lechleitner, S. Lang, R. Windhager, R. Kotz, dan S. Dirnhofer. 1998. *Evaluation of HLA-DR Expression and T-Lymphocyte Infiltration in Osteosarcoma*. *Pathology Research and Practice*. 194(10), ([Http://www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com), Diakses 20 Juli 2017).
- Wang, S., S. Zheng, K. Hu, H. Sun, J. Zhang, G. Rong, J. Gao, N. Ding, dan B. Gui. 2017. *A Predictive Model to Estimate the Pretest Probability of Metastasis in Patient with Osteosarcoma*. *Lippincott Williams & Wilkins – Medicine*. 96: 3, ([Http://www.journals.lww.com](http://www.journals.lww.com), Diakses 06 Juni 2017).
- Wittig, J. C. 2014. *Tumor Education: "Osteosarcoma and its Variants"*. *Tumor Surgery*. ([Http://www.tumorsurgery.org](http://www.tumorsurgery.org), Diakses 30 Juni 2017).
- Wold, L. E., E. F. McCarthy, dan J. Squire. 2013. *High-Grade Surface Osteosarcoma*. Dalam: Fletcher C. D. M., P. C. W. Hogendoom, F. Mertens, dan J. Bridge (Editor). *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone: Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone* 4th edition (hal. 281-296). IARC Press, Lyon.
- World Health Organization [WHO]. 2002. *Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone: Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone*. IARC Press, Lyon, p. 259-284.

- World Health Organization [WHO]. 2013. *Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone: Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone 4th edition*. IARC Press, Lyon, p. 281-296.
- Xiao, Q., X. Zhang, Y. Wu, dan Y. Yang. 2014. *Inhibition of Macrophage Polarization Prohibits Growth of Human Osteosarcoma*. *Tumor Biology*. 35(8): 7611-7616, ([Http://www.link.springer.com](http://www.link.springer.com), Diakses 1 Januari 2018).
- Yoon, N., K. M. Han, S. Y. Cho, S. W. Kim, J. E. Lee, S. J. Nam, dan E. Y. Cho. 2017. *Tumor-Associated Macrophages (TAMs) and Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Pretherapeutic Breast Cancer Core Biopsies: Antitumoral Effect of Immune Cells Associated with Neoadjuvant Chemotherapy*. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 10(2):1738-1746, ([Http://www.ijep.com](http://www.ijep.com), Diakses 18 Desember 2017).
- Zhang, J., Y. Yan, Y. Yang, L. Wang, M. Li, J. Wang, X. Liu, X. Duan, dan J. Wang. 2016. *High Infiltration of Tumor-Associated Macrophages Influences Poor Prognosis in Human Gastric Cancer Patients, Associated With the Phenomenon of EMT*. *PubMed Central*. ([Http://ncbi.nlm.nih.gov](http://ncbi.nlm.nih.gov), Diakses 20 Desember 2017).